

論文の内容の要旨

論文題目 うま味に対する嗜好の特性とメカニズムに関する研究

氏名 植松 朗

動物は味覚を用いて、食物を身体に取り入れるべきかどうかの判断を行う。五基本味であるうま味・甘味・塩味・酸味・苦味のうち、うま味・甘味・塩味を呈する食物が積極的に摂取されるのは、味覚物質が身体にとって必要な栄養素であるためである。例えば、エネルギー源となる糖類は甘味を呈し、細胞活動や体液浸透圧の維持に重要な役割を果たす塩化ナトリウムは塩味を呈し、身体を構成するタンパク質内にはグルタミン酸量が多くうま味を呈する。このような味覚嗜好性の特性は、近年 **Liking** と **Wanting** に分類される (Berridge 2009)。また、体内に取り込まれた物質はそれぞれに特有の栄養素情報を消化管ホルモンや迷走神経を介して脳に伝達する。脳に伝達された栄養素情報は、食物の味や匂いの嗜好性に影響を与えることが知られている (Sclafani 2004)。本研究は、うま味物質である **MSG** の味覚嗜好性の特性と栄養素情報由来の嗜好性、そしてそれらの脳内機構の解明することを目的としたもので、行動試験により **MSG** の **Liking** と **Wanting** の特性および栄養素由来の嗜好性を明らかにし、薬理学実験や **fMRI** により脳内機構について検討したものである。本論文は以下のように六章から構成されている。

第一章は総合緒言であり、味覚情報および栄養素情報の末梢から中枢に至るまでの過程とそれぞれに由来する嗜好性に関する先行研究を概観した上で甘味やうま味研究の背景について解説し、本論文の目的を述べた。

第二章においては **MSG** 溶液の **Liking** と **Wanting** の特性をスクロース溶液と比較し検討した。**MSG** 溶液に対する応答は味覚反応試験、比率累進課題ともに 60 mM 付近で最大値を示した。一方で、スクロース溶液に対する反応は濃度依存的に増加した。両者の比較により **MSG** 溶液は低濃度のスクロース溶液と同等の快反応があるが、誘因価は低濃度スクロース

溶液に比べても低いことが明らかとなった。以上の結果から MSG 摂取の際は Wanting よりも Liking を介した経路を賦活化させていることが示唆される。さらに、Liking の関与が示唆されているオピオイド神経の寄与を検討するため、オピオイド受容体阻害薬である Naloxone 投与下での MSG 溶液に対する Liking と Wanting を評価した。非特異的オピオイド受容体阻害薬である Naloxone を腹腔内投与することにより、60 mM の MSG 溶液に対しての快反応や誘因行動が低下した。一方で、スクロース溶液に対しては、快反応は低下するものの比率累進課題での溶液摂取量に影響はなかった。以上の結果から、MSG 溶液に対してはオピオイド受容体を介した Liking と Wanting の調節機構が関与していることが示唆される。また、スクロース溶液については主に快反応についてオピオイドが関与しているが、Wanting ではオピオイドよりもドーパミンの関与が大きいことが示唆される。

第三章では、消化管に入ったグルタミン酸が栄養素情報を介し嗜好性に影響を与えるか検討を行った。ラットが匂いのついた溶液 (CS+) を飲んだとき同時に MSG を胃内投与し、もう一つの溶液 (CS-) を飲んだときには水を胃内投与することで条件付けを行い、その後二瓶選択法にて CS+溶液と CS-溶液の嗜好性を評価した。60 mM の MSG 溶液では条件付けが成立し溶液の CS+溶液の摂取量が増加した、一方で当量のナトリウム塩である 60 mM の塩化ナトリウム溶液では条件付けはできなかった。さらに当カロリーである 60 mM グルコース溶液でも条件付けは成立しなかった。以上の結果から、グルタミン酸が栄養素情報を介して正の効果をもたらしていることが示唆される。一般に、炭水化物や脂肪で報告されている栄養素情報による嗜好性条件付けはカロリー効果に起因するとされている。しかし、MSG 溶液と当カロリーでのグルコース溶液では条件付けが成立しないことから、カロリー効果以外の経路である迷走神経が関与している可能性が推察される。

第四章では、グルタミン酸の栄養素情報による嗜好性変化における、迷走神経の関与を検討した。迷走神経の腹腔下全切断群、肝臓枝切断群、胃枝と腹腔枝切断群、そして偽手術群を作成して第三章の MSG 溶液による条件付け実験および胃に MSG 溶液を投与した際の脳応答を fMRI にて観察した。偽手術群は第三章どおりに嗜好性条件付けが成立した。一

方で、腹部の迷走神経を全切断することにより嗜好性条件付けが成立しなくなった。また胃枝と腹腔枝を切断しても嗜好性条件付けはできなかった。肝臓枝切断群では嗜好性条件付けが成立した。以上の結果から、MSG の栄養素情報由来の嗜好性条件付けには迷走神経が関係しており、特に胃枝と腹腔枝が重要であることが示唆される。fMRI にて胃内に投与した MSG に脳がどのように応答しているか確認したところ、偽手術群と肝臓枝切断群では孤束核、扁桃核、海馬、視床下部外側野といった同一領域での BOLD 信号増加が認められた。一方で、胃枝と腹腔枝切断群では孤束核のみに見られ、全切断群ではほとんど応答は見られなかった。胃内に投与した MSG 溶液は迷走神経の胃枝や腹腔枝を介した脳への情報伝達が行われ、視床下部や大脳辺縁系を含む領域を活動させることが示唆される。

第五章ではMSGの味覚刺激と栄養素情報を同時に提示したときに脳ではどのような応答があるか検討した。味覚刺激中は扁桃核、海馬、視床下部外側野、腹側淡蒼球において BOLD 信号が上昇することが明らかとなった。さらに胃内に MSG 溶液を投与した際には、味覚刺激のみで応答が認められた場所以外にも、孤束核や吻側の島皮質において応答が認められた。味覚刺激中に腹側淡蒼球が応答したことから、Naloxone 処置下での味覚反応試験における結果から、うま味では腹側淡蒼球におけるオピオイド神経の応答がみられる可能性が考えられる。また、第四章の結果と比較すると、味覚情報と栄養素情報があることにより吻側島皮質や腹側淡蒼球での応答が新たに観察された。視床下部外側野や扁桃核や海馬を含め、これらの領域が味覚情報と栄養素情報の情報を統合し、味覚情報の嗜好変化に影響を与える可能性があることが示唆される。

第六章では総合考察を行った。本研究により、高濃度スクロース溶液と比較すると MSG 溶液に対する Liking も Wanting も低いことが明らかとなった。一方で、低濃度スクロース溶液との比較では Liking は同程度にあるにも関わらず、MSG 溶液に対する Wanting は有意に低かった。すなわち、うま味物質に対しては Liking の関与が強いことが考えられる。さらに、オピオイド受容体阻害により MSG 溶液に対する Liking と Wanting は低下したため、うま味物質においてはオピオイド神経が Liking と Wanting に大きく関与していることが示

唆される。一方で、高濃度スクロース溶液に対してはオピオイド受容体阻害によって **Liking** のみ低下したが、**Wanting** は変化しなかった。甘味では **Liking** にオピオイド神経が関与しているのに対し、**Wanting** ではドーパミン神経が強く関与していることが示唆される。**MSG** を口腔内に提示し **fMRI** にて観察すると、腹側淡蒼球に **BOLD** 信号の上昇が見られた。腹側淡蒼球の神経細胞には **Liking** や **Wanting** に関係しているオピオイド受容体が発現している。そのため、腹側淡蒼球における応答は **MSG** 溶液に対してオピオイド神経活動が上昇したことによるものであると考えられる。

胃内に **MSG** 溶液を投与することでグルタミン酸の栄養素情報により次回の嗜好性が上昇することが明らかになった。当カロリーの低濃度グルコースでは嗜好性は変化しないことから、消化管ホルモンやグルコースといった液性因子が脳に伝達されて嗜好を上昇する可能性は低いことが示唆される。一方で、胃枝と腹腔枝の迷走神経を切断することによりグルタミン酸による嗜好性条件付けができなくなることが明らかとなり、グルタミン酸の栄養素情報による嗜好性条件付けには腹部迷走神経が関与していることが示唆される。グルタミン酸の栄養素情報がどのように脳で伝達されているかを **fMRI** により観察したところ、偽手術群、肝臓枝切断群、胃枝と腹腔枝切断群は迷走神経の一次投射先である孤束核にて応答が見られた。また、偽手術群と肝臓枝切断群は、前脳においては視床下部外側野や扁桃体、海馬といった部分に応答が見られた。一方で、全切断群はほとんどの領域で **BOLD** 信号の増加は検出されなかった。**MSG** の味覚刺激と胃内投与を同時に行った際にも扁桃体、視床下部外側野、海馬は応答を示しており、これらの領域は **MSG** による嗜好性条件付けには重要であることが推測された。